

METHOD FOR PRODUCING MICROAQUEOUS BENZIMIDAZOLE COMPOUND

Publication number: JP2004002230
 Publication date: 2004-01-08
 Inventor: AIHARA TADASHI; HIROSHIGE EIKO; YOKOGOSHI KIYONORI
 Applicant: PERMACHEM ASIA LTD
 Classification:
 - international: C07D401/12; A61K31/4439; A61P1/04; B01D9/02; A61K31/4439; C07D401/00; A61K31/4427; A61P1/00; B01D9/00; A61K31/4427; (IPC1-7): A61K31/4439; C07D401/12; A61P1/04; B01D9/02
 - European:
 Application number: JP20020160105 20020531
 Priority number(s): JP20020160105 20020531

[Report a data error here](#)

Abstract of JP2004002230

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a microaqueous benzimidazole compound by which the microaqueous benzimidazole compound useful as a medicine, especially an antiulcer agent can be obtained as a stable microaqueous substance in good purity and high yield by a simple method.

SOLUTION: The method for producing the microaqueous benzimidazole compound comprises dissolving a solvate and/or a hydrate of a compound represented by formula (I) in a soluble solvent, crystallizing the compound with alkaline water at pH>=8 and drying the resultant crystal at a low temperature of <50[deg.]C.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-2230

(P2004-2230A)

(43) 公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int. Cl.⁷

CO7D 401/12
A61P 1/04
B01D 9/02
// A61K 31/4439

F 1

CO7D 401/12
A61P 1/04
B01D 9/02 6O1K
B01D 9/02 6O2E
B01D 9/02 6O4

テーマコード (参考)

4C063
4C086

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-160105 (P2002-160105)

(22) 出願日 平成14年5月31日 (2002.5.31)

(71) 出願人 000135760

株式会社パーマケム・アジア
東京都中央区日本橋堀留町1丁目3番18号

(74) 代理人 100094488

弁理士 平石 利子

(72) 発明者 相原 廉

神奈川県横浜市金沢区鳥浜町14番地29
株式会社パーマケム・アジアR&Dセンター内

(72) 発明者 広重 栄子

神奈川県横浜市金沢区鳥浜町14番地29
株式会社パーマケム・アジアR&Dセンター内

最終頁に続く

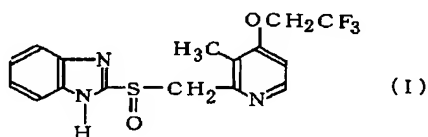
(54) 【発明の名称】 微水ベンズイミダゾール系化合物の製法

(57) 【要約】

【課題】 医薬品、特に抗潰瘍剤として有用な微水ベンズイミダゾール系化合物を、簡便な方法で、安定な微水物として、しかも純度よく、高収率で得ることのできる製法を提供する。

【解決手段】 式 (I) で示される化合物の溶媒和物および／または水和物を可溶性の溶媒に溶解し、pH 8 以上のアルカリ性水により該化合物を結晶化させ、50℃未満の温度で低温乾燥する。

【化1】



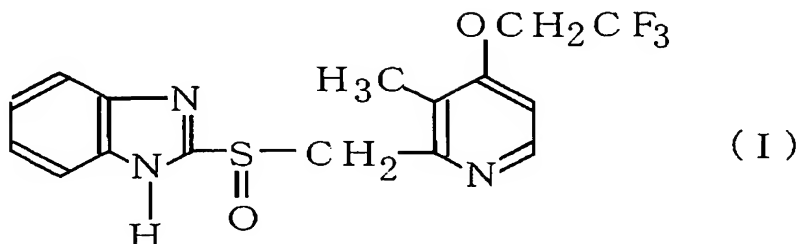
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で示される化合物の溶媒和物および／または水
和物を可溶性の溶媒に溶解し、アルカリ性水により該化*

* 合物を結晶化させ、低温乾燥することを特徴とする微水
ベンズイミダゾール系化合物の製法。

【化 1】



【請求項 2】

可溶性の溶媒が、ジメチルホルムアミドおよび／または
テトラヒドロフランであることを特徴とする請求項 1
に記載の微水ベンズイミダゾール系化合物の製法。

【請求項 3】

低温乾燥の際の温度が、50℃未満であることを特徴と
する請求項 1 または 2 に記載の微水ベンズイミダゾール
系化合物の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品のうち、特に抗潰瘍剤として有用であ
る微水ベンズイミダゾール系化合物の製法に関し、詳し
くは、該化合物を簡便な方法で安定な微水物とし、しか
も該化合物を純度よく、かつ高収率で得ることのできる
製法に関する。

【0002】

【従来の技術】

ベンズイミダゾール系化合物のうち、2-[(3-メチ
ル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジ
ン-2-イル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾー
ルは、慣用名をランソプラゾールといい、医薬品のう
ち、特に抗潰瘍剤として有用であるとされている。

従来、これらのベンズイミダゾール系化合物について
は、特開平 1-131176 号公報、特公平 2-444
73 号公報、同 3-38247 号公報、同 6-8644
4 号公報、特開平 10-195068 号公報などに、そ
の物質や製造法、用途などが示されている。

【0003】

ベンズイミダゾール系化合物は、製造工程や精製工程の
際に、溶媒和物および／または水和物を形成し易いとい
う性質を有し、上記の製造法によれば本化合物は溶媒和
物および／または水和物という形態で得られている。

しかし、溶媒や、特に水を取り込んだ本化合物の結晶

は、経時安定性が悪く、分解が起き易いという問題を抱
えている。

他方、本化合物の溶媒和物および／または水和物を加熱
乾燥により脱水する際、50℃付近以上から本化合物の
熱分解が起こり、かつ減圧下による低温乾燥のみでは溶
媒や水を除去することが困難である。

【0004】

これを解決する方法として、特開平 10-195068
号公報には、ベンズイミダゾール系化合物の溶媒和物・
水和物を、水中での懸濁操作からなる脱溶媒処理に付
し、実質的に溶媒を含まない該化合物を製造する方法が
示されている。

また、この実施例では、「エタノール・水混和溶液にア
ンモニア水を加え、この溶液を予め 60℃に加熱したと
ころにベンズイミダゾール系化合物を加えて溶解する。
これを熱時濾過して不溶物を除去し、得られた濾液を氷
冷してベンズイミダゾール系化合物のエタノール和物・
水和物結晶を得る。次いで、この結晶を水に懸濁し、3
0℃にて 1 時間攪拌後、濾取・水洗し、40℃にて 10
時間真空乾燥することにより該化合物の実質的無溶媒物
を得る」としている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、上記の方法を忠実に実施しようとするとき、

(1) ベンズイミダゾール系化合物を溶解する溶液を 6
0℃に加熱することにより、該化合物が分解してしまう
可能性がある、

(2) 該化合物のエタノール和物・水和物からなる結晶
を水に懸濁し、30℃において 1 時間も長時間に渡っ
て攪拌する際にも、該化合物が分解してしまう可能性が
ある、

(3) 上記 (1) および (2) から、純度や収率の低下
を招くおそれがある、

(4) 該化合物の結晶を、エタノール和物・水和物とし

3

て一度取り出し、再度、脱溶媒処理に付さねばならないなど、煩雑な工程を要する、などの問題がある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記のような状況に鑑み、ベンズイミダゾール系化合物の溶媒和物・水和物について、これがさらなる溶媒和物・水和物を經由することなく、該化合物の微水を直接得るための方法について鋭意検討を重ねた結果、該化合物の溶媒和物および／または水和物を可溶性の溶媒に溶解し、アルカリ性水により該化合物の結晶を析出させ、低温乾燥するという工程、すなわち 50 *

4

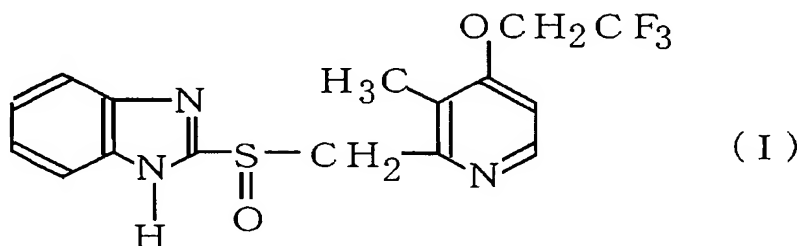
*℃付近以上の温度をかけず、かつ簡便な工程により、含水分が 0.1% 以下の該化合物の微水結晶を純度・収率よく製造することができるを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち、本発明は、式 (I) で示される化合物の溶媒和物および／または水和物を、可溶性の溶媒に溶解し、アルカリ性水により該化合物を結晶化させ、低温乾燥することを特徴とする微水ベンズイミダゾール系化合物の製法をその要旨とする。

【0008】

【化 2】



【0009】

このとき用いる可溶性の溶媒は、ジメチルホルムアミドおよび／またはテトラヒドロフランであることが好ましく、また上記の低温乾燥時の温度は 50℃ 未満であることが好ましい。

【0010】

本発明において、式 (I) で示される化合物、すなわち 2-[(3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールは、薬学的に許容される塩についても含まれるものとする。

この塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

好ましくは、アルカリ金属塩、またはアルカリ土類金属

塩であり、特に好ましくはナトリウム塩である。

【0011】

式 (I) で示される化合物の溶媒和物および／または水和物における溶媒和物は、アルコール和物などが挙げられ、なかでもエタノール和物が一般的であるが、さらに水和物を取り込んだ水和・アルコール和物として結晶化していることが多い。より具体的には、例えば、前記の特開平 1-131176 号公報に記載の方法に従って、含水エタノールから再結晶精製して得られる水-エタノール溶媒和物結晶などが挙げられる。

【0012】

本発明に用いる可溶性の溶媒とは、式 (I) で示される化合物の溶媒和物および／または水和物を溶解できるのであればいかなるものでもよいが、アルコール類は再度アルコール和物やアルコール和・水和物になってしまうため、アルコール以外の溶媒がよく、なかでもジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが好ましく用いられる。これらの溶媒は単独で用いてもよいし、組み合わせで用いてもよい。

【0013】

可溶性の溶媒は、式 (I) で示される化合物の溶媒和物および／または水和物 100 重量部に対し、100~1000 重量部、好ましくは 300~900 重量部程度用い、室温にて攪拌すれば十分に上記の化合物がこれに溶解する。

溶媒の量がこれより多いと、該化合物を溶解させるのに

は支障はないが、取り扱いや経済性の面で好ましくなく、これより少ないと、該化合物を十分に溶解することができないことがある。

【0014】

本発明に用いるアルカリ性水の pH は 8 以上であればよいが、好ましくは pH 8.0～9.5 の弱アルカリ性である。

このアルカリ性水は、具体的には、アンモニア水の他、無機アルカリや有機アルカリ化合物の水溶液が好適に用いられる。

アルカリ性水が、pH 9.5 より高いアルカリ性であると、該化合物を可溶性の溶媒から析出させるのには支障はないが、析出させた後の結晶の洗浄や取り扱いが煩雑になることがあり、pH 8.0 未満であると、可溶性の溶媒に溶解した該化合物を十分に析出できないことがあり、また該化合物の分解が起こり純度が低下することがある。

【0015】

アルカリ性水の温度は、室温でも析出に差し支えはないが、効率的には、0～15℃程度に冷却して用いるとよい。

室温より高温であると、該化合物の析出効率が低下し、収率を下げることもある。なお、0℃未満であると、該化合物を析出させるのには支障はないが、析出効果が飽和してしまい、熱経済的に不利となることがある。

【0016】

上記 pH で上記温度のアルカリ性水は、式 (I) で示される化合物の溶媒和物および／または水和物 100 重量部に対し、200～10,000 重量部、好ましくは 4,000～8,000 重量部程度用いる。

アルカリ性水の量が 10,000 重量部を超えると、該化合物を析出させるのには支障はないが、取り扱いや経済性の面から好ましくなく、200 重量部未満であると、十分に該化合物を析出させることができないことがあり、可溶性の溶媒中に該化合物が残存するために収率の低下を招くことがある。

ベンズイミダゾール系化合物の溶媒和物および／または水和物が溶解した可溶性の溶媒に、上記のアルカリ性水を加えることにより、該化合物の微水結晶が析出する。*

元素分析値 (ファイソンス社製商品名 “EA-1108 型”)

理論値	実測値 (%)
C: 52.03	51.98
H: 3.82	3.67
N: 11.38	11.49
F: 15.43	14.91

なお、上記の元素分析値において、フッ素の定量のみについては、酸素フラスコ燃焼法により行った測定値であ

*【0017】

析出した結晶を濾過などにより分取し、必要に応じて水などで洗浄した後、50℃未満において、低温乾燥することにより、含水量 0.1% 以下の微水ベンズイミダゾール系化合物の白色結晶を得ることができる。

乾燥温度が 50℃以上であると、該化合物の分解を生じる可能性が高くなって純度が低下することがあり、また余り低温過ぎると、乾燥時間が長くなることがあったり、また冷熱確保にコストがかかることがあるため、室温程度を下限とすることが好ましい。

好適な乾燥温度は、35～45℃程度である。

この乾燥は、減圧下で行うことが、乾燥時間をより短縮する上で好ましく、減圧の程度は 1～100 mmHg、好ましくは 5～30 mmHg 程度が適している。

このような温度、減圧下での乾燥時間は、8～14 時間程度であれば十分である。

【0018】

【実施例】

実施例 1

水分 1.5% の 2-[(3-メチル-4-《2, 2, 2-トリフルオロエトキシ》ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール 10 g を、ジメチルホルムアミド 60 g に室温にて攪拌して溶解した。

この溶液を濾過して不溶物を除去し、得られた濾液を、pH 約 9 で約 10℃のアンモニア水 600 g に攪拌しながら注ぎ、析出結晶を濾取した。

結晶を水 50 g で洗浄した後、15 mmHg 程度の減圧下、40℃で、12 時間乾燥することにより、2-[(3-メチル-4-《2, 2, 2-トリフルオロエトキシ》ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールの白色結晶を 9.3 g 得た〔脱水物 (原体《結晶》の水分を除去したもの) 換算収率 94.4%〕。

得られた白色結晶の物性は次の通りであった。

【0019】

融点: 177.4℃ (分解)

水分: 0.04% (平沼製作所社製商品名 “AQV-7 S 型” でのカールフィッシャー電量法)

る。

【0020】

実施例 2

水分 0.9% の 2-[(3-メチル-4-《2, 2, 2-トリフルオロエトキシ》ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールのエタノール和水和物 20 g を、テトラヒドロフラン 150 g に 35℃ にて攪拌して溶解した。

この溶液を濾過して不溶物を除去し、得られた濾液を、pH 約 9.5 で、約 10℃ のアンモニア水 1200 g に攪拌しながら注ぎ、析出結晶を濾取した。

結晶を水 120 g で洗浄した後、約 15 mmHg の減圧下、45℃ で乾燥することにより、2-[(3-メチル-4-《2, 2, 2-トリフルオロエトキシ》ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールの白色結晶を 9.3 g 得た〔脱水物換算収率 94.4

%〕。

【0021】

得られた白色結晶について、実施例 1 と同様に含水分を測定したところ、0.03% であった。

【0022】

【発明の効果】

本発明の微水ベンズイミダゾール系化合物の製法によれば、温度を必要以上に高温にすることなく、従ってベンズイミダゾール系化合物の分解を極力抑えることで、含水分 0.1% 以下の該化合物を純度よく、かつ極めて高収率で製造することができる。

しかも、その製造工程は、極めて簡便であり、工業的に有意義である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

B 0 1 D 9/02 6 0 8 A
B 0 1 D 9/02 6 1 0 Z
A 6 1 K 31/4439

(72) 発明者 横越 清範

神奈川県横浜市金沢区鳥浜町 1 4 番地 2 9 株式会社 パーマケム・アジア R & D センター内

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB08 CC26 DD12 EE01

4C086 AA04 BC39 GA08 MA01 MA04 ZA68